

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. März 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/13887 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/127,  
47/26, 7/48 // (A61K 47/26, 47:24, 47:10)

[DE/DE]; Uhlandstrasse 2, 89143 Blaubeuren (DE),  
FRIDRICH, Ruland [DE/DE]; Steingrubenstrasse 52/2,  
89143 Blaubeuren (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07993

(74) Anwalt: LEDERER, KELLER & RIEDERER; Prinzenstrasse 16, 80538 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
16. August 2000 (16.08.2000)

Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, CA, CZ, HU, JP,  
NO, PL, RU, SK, US, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

(30) Angaben zur Priorität:  
199 40 227.2 25. August 1999 (25.08.1999) DE

Veröffentlicht:

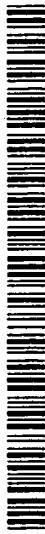
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): MERCKLE GMBH [DE/DE]; Ludwig-Merckle-Strasse 3, 89143 Blaubeuren (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): IBSCHER, Bernd



**WO 01/13887 A2**

(54) Title: PHOSPHOLIPIN GEL

(54) Bezeichnung: PHOSPHOLIPIDGEL

(57) Abstract: Disclosed is a phospholipin gel which is stabilised against liquefying by adding a tetrahydric, pentahydric or hexahydric alcohol or sugar. The gel can be used for producing cosmetic and pharmaceutical formulations.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Phospholipidgel offenbart, das durch Zusatz eines 4-, 5- oder 6-wertigen Alkohols oder Zuckers gegen Verflüssigen stabilisiert ist. Das Gel eignet sich zur Herstellung von kosmetischen und pharmazeutischen Formulierungen.

---

### Phospholipidgel

---

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Phospholipidgel sowie kosmetische und pharmazeutische Formulierungen, die diese Gele enthalten.

Phospholipidgele sind im Stand der Technik bekannt. Diese Gele haben als Arzneistoffträger Interesse gefunden. Das Phospholipid ist hierbei nicht nur Träger des aktiven Stoffes, sondern steuert auch die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffes. Ursache hierfür ist die besondere molekulare Anordnung der Phospholipide, die stabile aus Bilayern bestehende Liposomen bilden können. Der Wirkstoff wird besser aufgenommen, da die Phospholipide eine leichtere Aufnahme des Wirkstoffs in die Zielzellen ermöglichen.

Ein Verfahren zur Herstellung von Liposomenlösungen, die einen pharmakologischen Wirkstoff enthalten können, wird beispielsweise in der EP-B-0 069 307 offenbart. Bei der

Puffers oder Salzes verflüssigen können, insbesondere dann, wenn gut lösliche Stoffe, wie beispielsweise Diphenhydramin-HCl, eingearbeitet werden. In diesen Fällen können die Zubereitungen bereits unter ihrem Eigengewicht fließen.

Dieser Effekt ist beispielsweise aus der DE 40 03 783 A1 bekannt. Hierin wird ein phospholipidhaltiges Gel offenbart, das mit Alkoholen wie Ethanol oder 2-Propanol konserviert ist. Gemäß den Beispielen 7 und 9-12 verflüssigen sich die erhaltenen Gele bei Zugabe einer Puffer- oder Salzlösung.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, ein Phospholipidgel zur Verfügung zu stellen, das gegenüber bekannten Phospholipidgelen eine höhere Stabilität beim Auftragen auf die Haut und in Gegenwart eines eingearbeiteten Arzneistoffs, Puffers oder Salzes aufweist.

Erfindungsgemäß wurde nun gefunden, daß dieses Problem dadurch gelöst werden kann, daß in das Phospholipidgel ein 4-, 5- oder 6-wertiger Alkohol, und/oder Zucker eingearbeitet wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Phospholipidgel, umfassend

5-60 Gew.-% mindestens eines Phospholipids;  
mindestens 1 Gew.-% mindestens eines 2- oder 3-wertigen C<sub>2</sub>-4-Alkohols;  
0,5-35 Gew.-% mindestens eines 4-, 5- oder 6-wertigen Alkohols und/oder wenigstens eines Zuckers;  
gegebenenfalls einen oder mehrere Zusatzstoffe und Wasser auf 100 Gew.-%,

wobei die Gew.-%-Angaben jeweils auf das gesamte Gel bezogen sind.

Die erfundungsgemäße Phospholipidgelzubereitung enthält Phospholipide, die bevorzugt natürlichen Ursprungs sind.

Herstellung dieser Lösungen werden zunächst Liposomengele erhalten, die beispielsweise als Salbengrundlage Verwendung finden können. Um ein Gelieren der erhaltenen Liposomenlösungen zu unterdrücken, schlägt die EP-B-0 069 307 vor, einen Elektrolyten wie beispielsweise ein physiologisches Puffersystem oder einen Zucker zuzusetzen.

Eine liposomale Zusammensetzung für medizinische oder kosmetische Zwecke, die 0,5-10% Phospholipide, 20-50% eines C<sub>2-4</sub>-Alkohols, 0-30% Glykol, mindestens 20% Wasser und mindestens einen Wirkstoff umfaßt, wird in der WO 95/35095 offenbart.

Die DE 195 20 659 offenbart eine pharmazeutische Zubereitung, die neben dem Wirkstoff Aciclovir 5-35 Gew.-% eines Phospholipids, 15-50 Gew.-% eines Alkohols und 79-0 Gew.-% Wasser aufweist, wobei der Alkohol ein 2- und/oder 3-wertiger C<sub>2-5</sub>-Alkohol alleine oder in Mischung mit Ethanol, 1-Propanol und/oder 2-Propanol ist.

Das US Patent Nr. 5,820,848 offenbart liposomenhaltige Gele, die einen kurzkettigen Alkohol wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder n-Butanol oder Polyole wie Glycerin und Ethylenglycol enthalten können.

Die im Stand der Technik bekannten Phospholipidgele haben den Nachteil, daß sie sich bei der Applikation auf der Haut leicht verflüssigen. Eine Verflüssigung des Gelstranges ist um so stärker ausgeprägt, je höher der Schweißgehalt auf der Haut ist. Dies ist insbesondere bei Gelen nachteilig, die zum Auftragen auf die Schleimhäute bestimmt sind. Patienten empfinden vielfach die Verflüssigung und somit das wässernde Gefühl bei der Anwendung der herkömmlichen Phospholipidgele als unangenehm.

Darüber hinaus weisen bekannte Phospholipidgele den Nachteil auf, daß sie sich schon bei Einarbeitung eines Arzneistoffes,

Insbesondere eignen sich Phospholipide aus Pflanzen, wie beispielsweise Sojabohnenlecithin. Charakterisiert werden können die Phospholipide durch den Phosphatidylcholingerhalt, bei dem es sich um den Hauptinhaltsstoff von Phospholipiden handelt.

Grundsätzlich können erfindungsgemäß entweder hydrierte und/oder nichthydrierte Phospholipide eingesetzt werden. Bei den nichthydrierten Phospholipiden beträgt der Phosphatidylcholingerhalt mindestens etwa 70 Gew.-% bezogen auf das Phospholipid, vorzugsweise beträgt der Phosphatidylcholingerhalt mindestens etwa 75 Gew.-%. Bei den hydrierten Phospholipiden beträgt der Phosphatidylcholingerhalt mindestens etwa 90 Gew.-%.

Das erfindungsgemäß verwendete Phospholipid kann auch eine Mischung verschiedener Phospholipide und insbesondere eine Mischung aus Phosphatidylcholin und Lysophosphatidylcholin sein. In einer solchen Mischung sollte das Gewichtsverhältnis von Phosphatidylcholin zu Lysophosphatidylcholin zwischen 97:3 und 40:60 betragen, wobei höhere Phosphatidylcholinanteile von mindestens 75 Gew.-% (bei nichthydrierten Phospholipiden) und vorzugsweise mindestens 90 Gew.-% (bei hydrierten Phospholipiden) bezogen auf das Gesamtphospholipid bevorzugt sind.

Bekannte Phospholipide, die diese Eigenschaften erfüllen, sind beispielsweise von der Nattermann Phospholipid GmbH unter den Bezeichnungen Phospholipon® 80 und Phospholipon® 90 H erhältlich. Phospholipon® 80 umfaßt etwa 76% Phosphatidylcholin und etwa 3% Lysophosphatidylcholin, Phospholipon® 90 H, ein hydriertes Phosphatidylcholin, umfaßt mindestens 90% Phosphatidylcholin und maximal 4% Lysophosphatidylcholin. Phospholipon® 80 ist auch als 75%ige Lösung in Ethanol (NAT 8539) und als 60%ige Lösung in Propylenglykol (NAT 8450) erhältlich. Phospholipide anderer Hersteller können jedoch auch für das erfindungsgemäße Gel verwendet werden.

In einer Ausführungsform werden hydrierte Phospholipide eingesetzt. Vorteil dieser Ausführungsform ist, daß geringere Mengen an Phospholipiden zugesetzt werden können. So können beispielsweise etwa 20% nicht hydrierte Phospholipide durch etwa 10% hydrierte Phospholipide ersetzt werden, so daß sich eine Kosteneinsparung ergibt.

Der Gehalt an Phospholipiden im Gel sollte zwischen 5 und 60 Gew.-% liegen. Unter 5% ist keine Gelbildung möglich, und oberhalb von 60% kann kein annehmbares Gel mehr formuliert werden. Bevorzugt beträgt der Phospholipidgehalt in dem erfindungsgemäßen Gel 5-35 Gew.-% und besonders bevorzugt 15-25 Gew.-%.

Das erfindungsgemäße Gel umfaßt als weiteren Bestandteil mindestens 1 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 30 Gew.-%, mindestens eines 2- oder 3-wertigen C<sub>2-4</sub>-Alkohols. In höheren Konzentrationen wirkt dieser Alkohol als Konservierungsmittel. Außerdem wirkt dieser Alkohol als Lösungsmittel für das Phospholipid und kann auch als Lösungsvermittler für den Wirkstoff dienen. Weiterhin kann dieser Bestandteil als Penetrationsenhancer dienen. Schließlich kann auch die Feuchtigkeit der Haut erhöht werden. Als 2-wertiger Alkohol eignet sich insbesondere ein Propandiol, wobei Propylenglykol (1,2-Propandiol) sich als besonders vorteilhaft erwiesen hat. Als 3-wertiger Alkohol kann beispielsweise Glycerol eingesetzt werden. Das Gel kann auch Mischungen verschiedener dieser Alkohole enthalten.

Der Gehalt des 2- oder 3-wertigen C<sub>2-4</sub>-Alkohols in dem erfindungsgemäßen Gel kann über einen weiten Bereich variiert werden. Bevorzugt wird ein Gehalt von 1-40 Gew.-%, besonders bevorzugt 15-30 Gew.-%, wobei jedoch auch geringere Konzentrationen möglich sind, insbesondere wenn ein zusätzliches Konservierungsmittel eingearbeitet wird. Wird Propylenglykol alleine als Alkoholkomponente eingesetzt, so sollte der Propylenglykolgehalt in dem Gel bevorzugt zwischen 25 und 30 Gew.-% betragen. Wird Glycerol alleine als Alkoholkomponente

eingesetzt, so sollte der Glycerolgehalt in dem Gel zwischen 20 und 30 Gew.-% betragen. Es können aber auch Mischungen aus beispielsweise 15-30 Gew.-% Propylenglykol und 0-10 Gew.-%, insbesondere 2,5-7,5 Gew.-% Glycerol in dem erfindungsgemäßen Gel enthalten sein.

Als wesentlichen Bestandteil, der die Neigung zur Verflüssigung des Phospholipidgels vermindert, enthält das erfindungsgemäße Gel 0,-35 Gew.-% mindestens eines 4-, 5- oder 6-wertigen Alkohols oder Zuckers. Unter dem Begriff "Zucker" werden erfindungsgemäß Mono-, Di- und/oder Oligosaccharide verstanden. Bei den 4-, 5- oder 6-wertigen Alkoholen handelt es sich bevorzugt um Zuckeralkohole. Hierzu eignen sich beispielsweise Glukose, Fruktose, Saccharose, Trehalose, Xylitol, Maltitol, Inositol, Sorbitol und Mannitol. Mischungen der genannten Zusätze, nämlich Mischungen aus verschiedenen Alkoholen und/oder verschiedenen Zuckern, wie beispielsweise eine Mischung aus Sorbitol und Glukose, können auch verwendet werden.

Um die Neigung des Phospholipidgels zur Verflüssigung zu vermindern, kann der Gehalt des höherwertigen Alkohols oder Zuckers in der Zubereitung über einen weiten Bereich variiieren. Die einzusetzende Menge hängt beispielsweise von der Anwesenheit anderer Konservierungsmittel, der verflüssigenden Wirkung eines gegebenenfalls anwesenden Arzneistoffs und der Art eines gegebenenfalls eingesetzten Puffers sowie weiterer vorhandener Zusatzstoffe ab. Weiterhin sollte der Gehalt an höherwertigem Alkohol oder Zucker an die vorgesehene Verwendung des erfindungsgemäßen Gels angepaßt sein. Ist das erfindungsgemäße Gel beispielsweise für eine Applikation auf die Nasenschleimhäute bestimmt, so sollte berücksichtigt werden, daß in der Nase einerseits eine erhöhte Feuchtigkeit vorliegt und andererseits Salze vorhanden sind, die als Elektrolyte eine Verflüssigung des Gels begünstigen. Soll das erfindungsgemäße Gel dagegen beispielsweise nur auf die trockene Haut aufgebracht werden, so ist die verflüssigende

Wirkung aufgrund eines geringeren Feuchtigkeits- und Salzgehaltes auf der Haut geringer. Der Alkohol, Zucker- oder Zuckeralkoholgehalt in dem Gel kann entsprechend diesen Anforderungen angepaßt werden. Bei Gelen, die mit dem Magen-Darm-Trakt in Verbindung kommen können, wie beispielsweise Gels für Lippen und/oder Mundschleimhäute, ist zu berücksichtigen, daß bestimmte Zucker einen süßen Geschmack hervorrufen. Andererseits kann es aber bevorzugt sein, keine Zucker zu verwenden, wenn das Gel auch für Diabetiker geeignet sein soll. Dann sind Zuckeralkohole bevorzugt.

Als vorteilhaft hat sich ein höherwertiger Alkohol- oder Zuckergehalt im Bereich von 2-20 Gew.-% und insbesondere 2,5-10 Gew.-% erwiesen.

Soll das erfindungsgemäße Gel als pharmazeutische Formulierung eingesetzt werden, so umfaßt es zusätzlich einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe. Besonders vorteilhaft ist das erfindungsgemäße Gel für Wirkstoffe geeignet, bei denen es sich um gut wasserlösliche Stoffe handelt, da diese im Regelfall schon bei der Einarbeitung zu einer Verflüssigung herkömmlicher Gele führen. Vorteilhaft ist das erfindungsgemäße Gel aber auch für schlecht oder nicht lösliche pharmazeutische Wirkstoffe geeignet, da es seine verflüssigungshemmende Wirkung dann beim Auftragen beispielsweise auf die Haut oder Schleimhaut entfaltet.

Der pharmazeutische Wirkstoff kann beispielsweise ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Antiphlogistika, nichtsteroidale Antirheumatisika, Corticoide, Peptide, Hormone, Enzyme, Nukleinsäuren, Virustatika, Vitamine, Lokalanästhetika, Antimykotika, Antibiotika, Antipsoriatika, durchblutungsfördernde Mittel,  $\alpha$ -Sympathomimetika und Rhinologika. Bevorzugt können Virustatika, insbesondere Aciclovir, Corticoide, Hormone und insbesondere Peptide in das erfindungsgemäße Gel eingearbeitet werden.

Als pharmazeutische Wirkstoffe sind beispielsweise Aciclovir, Heparin, Diclofenac, Hydrocortison, Xylometazolin, Ciclosporin, Diphenhydramin, Calcitonin und Indomethacin oder deren pharmazeutisch annehmbares Salz zu nennen. Es stellt einen Vorteil der erfindungsgemäßen Zusammensetzung dar, daß nicht nur die Wirkstoffe, sondern auch pharmazeutisch annehmbare Salze problemlos eingearbeitet werden können.

Die erfindungsgemäße Phospholipidgelzubereitung ermöglicht auch eine topische Anwendung von solchen Arzneimitteln, die oral nicht verabreicht werden können und ansonsten parenteral verabreicht werden müßten. Bei diesen Wirkstoffen handelt es sich beispielsweise um Insulin, das z.B. über die Nasenschleimhaut aufgenommen werden kann.

Es ist aber auch möglich, mit Hilfe der erfindungsgemäßen Phospholipidgele Impfstoffe, Hormone oder Nukleinsäuren (bevorzugt zur Impfung) zu verabreichen. Die erfindungsgemäßen Gele ermöglichen aufgrund der Phospholipide eine gute Durchdringung der Haut. Daher ermöglicht das erfindungsgemäße Phospholipidgel eine nichtinvasive Applikationsform von solchen Arzneimittelstoffen, die nicht oral verabreicht werden können, wie beispielsweise Peptide oder Nukleinsäuren (beispielsweise zur Impfung). Die Gelstruktur, die durch die erfindungsgemäßen Phospholipidgele erzielt werden kann, ermöglicht es beispielsweise, die Gelpräparation derart auf die Nasenschleimhäute aufzubringen, daß der Wirkstoff die Schleimhaut gut penetrieren kann.

An Stelle von oder zusätzlich zu pharmazeutischen Wirkstoffen kann das erfindungsgemäße Gel aber auch kosmetisch wirkende Bestandteile umfassen. Beispiele hierfür sind Vitamine, Lichtschutzfilter oder  $\alpha$ -Hydroxysäuren.

Als weiteren Bestandteil kann das erfindungsgemäße Gel bis zu 10 Gew.-% mindestens eines Alkohols ausgewählt aus Ethanol, 1-Propanol und 2-Propanol enthalten. Diese einwertigen Alkohole

werden jedoch nur zusätzlich zu den oben genannten 2- und 3-wertigen Alkoholen in das Gel eingearbeitet.

Ein wesentlicher Vorteil des erfundungsgemäßen Gels besteht darin, daß aufgrund der Stabilisierung des Phospholipidgels durch den anwesenden höherwertigen Alkohol, und/oder Zucker ein Puffersystem in die Zubereitung eingearbeitet werden kann, ohne daß es zu einer Verflüssigung des Gels kommt. Der Puffer sollte dabei so gewählt werden, daß er eine hohe Pufferkapazität im Bereich des Stabilitätsoptimums des Phosphatidylcholins aufweist. Das Stabilitätsoptimum von Phosphatidylcholin liegt bei pH 6,5, so daß der Puffer eine hohe Pufferkapazität im Bereich von pH 5,5-8,0 und bevorzugt etwa um pH 6,5 aufweisen sollte. Durch die Pufferung des Gels im Bereich des Stabilitätsoptimums des Phosphatidylcholins kann die Lagerstabilität des Gels erhöht werden. Dies ist auf eine Verlangsamung der Hydrolyse des Phosphatidylcholins zu Lysophosphatidylcholin zurückzuführen. Beispielsweise betrug in einem nicht gepufferten Gel die Abnahme des Phosphatidylcholingehalts nach 25 Wochen bei 41°C 58%. Bei einem BISTRIS-gepufferten und sonst rezepturgleichen Gel betrug die Abnahme nach 36 Wochen bei 41°C dagegen nur 44%.

Als Puffer haben sich insbesondere BISTRIS (2-(Bis(2-hydroxyethylimino)-2-hydroxymethyl)-1,3-propandiol) (pks-Wert 6,5), Phosphatpuffer (Pufferbereich sek. Phosphat ca. 6,2-8,2), Hydrogencarbonatpuffer (Pufferbereich ca. 5,4-6,9), Maleatpuffer (Pufferbereich ca. 6,0-6,8), TRIS: (Trishydroxymethylaminomethan), MOPS: (3-[N-morpholino]propansulfonsäure) und HEPES: (N-[2-hydroxyethyl]piperazin-N'[2-ethansulfonsäure]) als geeignet erwiesen. Aufgrund seines pks-Werts von 6,5 hat sich BISTRIS als besonders vorteilhaft erwiesen.

Die Menge des zugesetzten Puffers ist nicht besonders kritisch, sollte aber so hoch gewählt sein, daß eine ausreichende Pufferwirkung erzielt wird. Besonders geeignet ist

beispielsweise eine BISTRIS-Konzentration von etwa 0,075M (1,57 Gew.-%) in dem Gel.

Falls gewünscht, kann ein vorgegebener pH-Wert des Gels aber auch durch Zusatz einer Säure oder Lauge, wie beispielsweise NaOH, eingestellt werden.

Das erfindungsgemäße Gel kann auch weitere Zusatzstoffe enthalten, wie beispielsweise Konservierungsmittel, Farbstoffe, Geruchsverbesserer und Geschmacksverbesserer. Die Geschmacksverbesserer können insbesondere dann eine Rolle spielen, wenn die Substanzen an sich sonst nicht wohlschmeckend sind. Auch die aus Sojabohnen gewonnenen Phospholipide werden zum Teil geschmacklich als nicht angenehm empfunden.

Im Unterschied zu anderen Gelpräparationen beinhaltet die erfindungsgemäße halbfeste Phospholipidgelzubereitung bevorzugt keine weiteren Verdickungsmittel, Emulgatoren, Konsistenzgeber oder andere Gelbildner im herkömmlichen Sinn. Insbesondere enthält das Gel bevorzugt keine weiteren Gelbildner, wie Acrylate, Cellulosederivate, Stärke und Stärkederivate, Gelatine und Alginate.

Neben den genannten Bestandteilen enthält das erfindungsgemäße Gel Wasser auf 100 Gew.-%. Für pharmazeutische Zubereitungen sollte gereinigtes Wasser nach Arzneibuch verwendet werden.

Das erfindungsgemäße Gel eignet sich insbesondere zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen. Die Menge des dazu in das Phospholipidgel eingearbeiteten kosmetischen Stoffes oder Arzneistoffs kann über einen weiten Bereich variiert werden und hängt von dem Stoff ab. Der Fachmann kann geeignete Konzentrationen beispielsweise in Abhängigkeit von der Wirksamkeit des Wirkstoffs und von dem beabsichtigten Verwendungszweck des erhaltenen Gels leicht bestimmen. Aciclovir kann beispielsweise in einer Menge von etwa 5 Gew.-%, Diphenhydramin-HCl in einer

Menge von etwa 1 Gew.-%, Hydrocortison in einer Menge von etwa 0,25-1 Gew.-%, Heparin-Na in einer Menge von 60.000 I.E. und Calcitonin in einer Menge von 100.000 I.E. in die Zubereitung eingearbeitet werden. Weitere mögliche Wirkstoffe und Wirkstoffmengen können den Beispielen entnommen werden.

Eine erfindungsgemäß bevorzugte Grundlagenrezeptur für pharmazeutische Formulierungen umfaßt etwa 23,5 Gew.-% Phospholipid, etwa 22,5 Gew.-% Propylenglykol, etwa 5 Gew.-% Ethanol, etwa 2,5 Gew.-% Sorbitol, eine BISTRIS-Konzentration von etwa 1,57 Gew.-%, einen Wirkstoff in geeigneter Menge und Wasser auf 100 Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und pharmazeutischen Formulierungen eignen sich zum Auftragen auf die Haut oder Schleimhaut, wie beispielsweise die Haut der Lippe oder die Mundschleimhäute. Bevorzugt können die erfindungsgemäßen phospholipidgehaltigen Formulierungen jedoch auch auf die Nasenschleimhäute aufgebracht werden. Hier ist der erfindungsgemäße Effekt der Unterdrückung der Verflüssigung des Gels besonders vorteilhaft, da in der Nase einerseits eine erhöhte Feuchtigkeit vorliegt und andererseits auch Salze vorhanden sind, die als Elektrolyte bei herkömmlichen Gelen zu einer verstärkten Verflüssigung führen können.

Die erfindungsgemäßen Phospholipidgele können aber auch bei anderen Schleimhäuten angewandt werden. Bei einer entsprechenden kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierung kann es sich beispielsweise um ein Lippengel, Nasengel, Augengel, Vaginalgel oder Analgel, wie ein Hämorrhoidengel bzw. ein Gel zur Behandlung von Analfissuren, handeln.

Die erfindungsgemäßen Phospholipidgele dienen in erster Linie der Anwendung beim Menschen. Es ist aber auch möglich, diese Phospholipidgele bei Tieren, wie beispielsweise für veterinärmedizinische Zwecke einzusetzen, insbesondere zur Behandlung von Hunden, Katzen oder Pferden.

Das erfindungsgemäße Gel und die erfindungsgemäße kosmetische oder pharmazeutische Formulierung können durch Mischen der Bestandteile unter Vakuum oder unter Inertgasatmosphäre hergestellt werden. Das Mischen der Bestandteile und die Gelbildung können nach herkömmlichen im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen. Vorteilhaft ist dabei die Abwesenheit von Sauerstoff, die durch Arbeiten unter Vakuum oder Inertgasatmosphäre erreicht werden kann.

Bei dem erfindungsgemäßen Gel handelt es sich bevorzugt um ein Gel mit halbfester Konsistenz. Die Konsistenz des Gels kann mit einem Rotationsviskosimeter bestimmt werden. Für die vorliegende Erfindung und insbesondere auch in den nachfolgenden Beispielen wurde ein Rotationsviskosimeter (RheoStress RS 150) der Firma HAAKE verwendet. Die Messungen wurden bei 20,0°C mit Meßplatten mit einem Durchmesser von 35 mm durchgeführt. Der Meßspalt betrug 0,5 mm. Die Messungen erfolgten als Oszillationsmessungen mit Schubspannungsvorgabe bei konstanter Frequenz (1,0 Hz). Hierzu wurde die Probe in den Meßspalt eingebracht und man versetzte den Meßkörper in eine Schwingbewegung (Schwingungsvorgabe) und maß die Antwortfunktion der Probe. Eine genaue Beschreibung dieser Methode findet sich in der HAAKE-Veröffentlichung "Charakterisierung von Haftklebstoffen (PSA-Systeme)" von D. Eidman.

Bei diesem Meßverfahren kann der Speichermodul  $G'$  als Anteil der Beanspruchungsenergie, die von dem System elastisch gespeichert werden kann, der Verlustmodul  $G''$  als Anteil der Beanspruchungsenergie, die von dem System irreversibel in viskoses Fließen umgesetzt wird, und der Verlustwinkel  $\delta$  als Phasenverzögerung zwischen Schwingungsvorgabe und Antwortfunktion in Abhängigkeit von der Schubspannung  $\tau$  bestimmt werden.

Die Fließgrenze eines Stoffes oder einer Zusammensetzung ist nicht präzise definiert. Eine Möglichkeit zur Bestimmung der Fließgrenze besteht jedoch in der vorstehend beschriebenen Oszillationsmessung. Bei kleinen Amplituden (Schubspannung  $\tau$  unterhalb der Fließgrenze) hängt der Verlustwinkel  $\delta$  der Substanz nicht von  $\tau$  ab (viskoelastischer Bereich). Unter Einfluß von höherer Schubspannung steigt  $\delta$  stark an, was auf ein eher viskoses Verhalten schließen läßt. Der kritische Schubspannungswert beim Übergang vom linear-viskoelastischen zum viskosen Bereich kann als Fließgrenze interpretiert werden (vgl. H.-M. Petri in der HAAKE-Veröffentlichung "Bestimmung der Fließgrenze bei Nahrungsmitteln"). Dieser Wert läßt aus einem Diagramm, in dem der Verlustwinkel  $\delta$  gegen die Schubspannung  $\tau$  aufgetragen ist, am Übergang der sich ergebenden Kurve aus ihrem praktisch waagrechten Teil in den steileren Teil ablesen.

Eine erhöhte Fließgrenze, das heißt ein erhöhter Wert für die kritische Schubspannung, belegt eine erhöhte Stabilität der Meßprobe gegenüber Verflüssigung. Qualitativ läßt sich eine solche erhöhte Stabilität auch an einer Erhöhung des maximalen Speichermoduls  $G'$  bei einer Auftragung von  $G'$  gegen  $\tau$  erkennen.

Als Orientierung zur Beurteilung der Verflüssigung kann eine Einteilung dienen, nach der eine kosmetische Milch eine Fließgrenze bei einer kritischen Schubspannung von < 10 Pa, eine Lotion eine Fließgrenze bei einer kritischen Schubspannung von 10-20 Pa und eine Creme eine Fließgrenze bei einer kritischen Schubspannung von üblicherweise > 100 Pa aufweist. Die Fließgrenze der erfindungsgemäßen Gele liegt bevorzugt bei einer kritischen Schubspannung von oberhalb 20 Pa und besonders bevorzugt zwischen 20 und 200 Pa. Gele mit einer Fließgrenze bei einer kritischen Schubspannung von unterhalb ca. 20 Pa beginnen erfahrungsgemäß unter Eigengewicht zu fließen. Unter halbfesten Gelen werden vorliegend insbesondere solche Gele verstanden, die unter ihrem Eigengewicht nicht fließen.

Es muß jedoch betont werden, daß die vorstehend beschriebene kritische Schubspannung an der Fließgrenze der erfindungsgemäßen Gele als Absolutwert für die vorliegende Erfindung von untergeordneter Bedeutung ist, da dieser wesentlich von der Bestimmungsmethode abhängt. Außerdem ist erfindungsgemäß vielmehr wesentlich, daß das zucker- bzw. alkoholhaltige Gel gegenüber herkömmlichen, das heißt zucker- bzw. alkoholfreien Gelen, eine höhere Stabilität gegenüber Verflüssigung aufweist. Dieser Effekt wird durch eine relative Erhöhung der kritischen Schubspannung an der Fließgrenze bzw. eine relative Erhöhung des maximalen Speichermoduls  $G'$  im Vergleich zu herkömmlichen Gelen deutlich.

Die erfindungsgemäßen Phospholipidgele zeichnen sich insbesondere durch die Beständigkeit ihrer Konsistenz gegenüber der Einarbeitung von Zusatzstoffen, wie Arzneistoffen oder Puffern, und bei ihrer Applikation auf der Haut oder Schleimhaut aus. Die Konsistenz der Gele ist derart stabilisiert, daß auch bei Einarbeitung von Zusatzstoffen der halbfeste Zustand erhalten bleibt. Außerdem bleiben auch die Eigenschaften der Verstreichbarkeit beim Auftragen auf die Haut oder Schleimhaut erhalten.

Fig. 1 A zeigt die Abhängigkeit des Verlustwinkels  $\delta$  in Abhängigkeit von der Schubspannung  $\tau$  für ein nichterfindungsgemäßes Gel unter Zusatz von NaCl. Es wurden einmal kein NaCl ( $\diamond$ ), einmal 0,2% NaCl ( $\bullet$ ), einmal 0,4% NaCl ( $\blacksquare$ ) und einmal 0,8% NaCl ( $\blacktriangle$ ) eingesetzt. Aus der Figur 1 A ist ersichtlich, daß sich die Schubspannung  $\tau$  mit steigender Salzkonzentration verändert.

Fig. 1 B zeigt die Abhängigkeit des Speichermoduls  $G'$  in Abhängigkeit von der Schubspannung  $\tau$  für ein nichterfindungsgemäßes Gel unter Zusatz von NaCl. Hier wurden in den Versuch eingesetzt kein NaCl ( $\emptyset$ ), 0,2% NaCl ( $O$ ),

0,4% NaCl (□) und 0,8% NaCl (Δ). Aus Figur 1 B ist ersichtlich, daß der maximale Speichermodul G' mit steigender Salzkonzentration abnimmt.

Fig. 2 A zeigt die Abhängigkeit des Verlustwinkels  $\delta$  in Abhängigkeit von der Schubspannung  $\tau$  für ein erfindungsgemäßes Gel, dem verschiedene Mengen an NaCl zugesetzt wurden. Die Symbole entsprechen denen der Figur 1 A.

Die Figur 2 B zeigt, daß sich bei dem erfindungsgemäßem Gel die Werte auch bei Zugabe von NaCl kaum verändern. Die Bedeutung der Symbole der Figur 2 B entspricht der von Figur 1 B. Daß sich die Werte durch Zugabe von NaCl kaum ändern, zeigt die Überlegenheit des erfindungsgemäßigen Gels.

Fig. 3 zeigt die Abhängigkeit des Verlustwinkels  $\delta$  (geschlossene Symbole) und des Speichermoduls G' (offene Symbole) in Abhängigkeit von der Schubspannung  $\tau$  für ein nichterfindungsgemäßes Gel mit und ohne BISTRIS-Puffer.

Fig. 4 zeigt die Abhängigkeit des Verlustwinkels  $\delta$  (geschlossene Symbole) und des Speichermoduls G' (offene Symbole) in Abhängigkeit von der Schubspannung  $\tau$  für ein erfindungsgemäßes Gel mit und ohne BISTRIS-Puffer.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne auf diese eingeschränkt zu sein.

#### Beispiel 1

In diesem Beispiel werden verschiedene arzneistoffhaltige Gele gemäß der Erfindung hergestellt. Die Beispiele 1.1 bis 1.4 zeigen, daß verschiedene Arzneistoffe mit unterschiedlichen Löslichkeitseigenschaften und in unterschiedlichen Konzentrationen in die erfindungsgemäßee Zubereitung eingearbeitet werden können.

Es wurden Gele mit den folgenden Zusammensetzungen hergestellt  
(Angaben in Gew.-%, soweit nicht anders angegeben):

Beispiel 1.1

Aciclovir	5,0%
Nicht hydriertes Lecithin	23,5%
Propylenglykol	20,0%
Ethanol	10,0%
Sorbitol	2,5%
Phosphatpuffer	0,05M
Wasser	ad 100,0%

Beispiel 1.2

Diphenhydramin-HCl	1,0%
Nicht hydriertes Lecithin	20,0%
Propylenglykol	22,5%
Ethanol	5,0%
Mannitol	5,0%
Wasser	ad 100,0%

Beispiel 1.3

Hydrocortison	0,25%
Nicht hydriertes Lecithin	25,0%
Propylenglykol	27,5%
Trehalose	10,0%
BISTRIS	0,075M
Wasser	ad 100,0%

Beispiel 1.4

Calcitonin	100 000 I.E
Nicht hydriertes Lecithin	18,0g
Propylenglykol	25,0g
Glycerol	5,0g
Saccharose	6,0g
Wasser	ad 100,0g

Aciclovir ist ein in Wasser schwer löslicher Stoff. Diphenhydramin-HCl ist ein hydrophiler, als Salz in Wasser sehr gut löslicher Stoff. Hydrocortison ist ein lipophiler Stoff, der in lipophilen Lösungsmitteln besser löslich ist, als in Wasser. Calcitonin ist ein hydrophiles, in Wasser lösliches Protein.

Dieses Beispiel zeigt, daß unter Zusatz von Arzneistoffen mit sehr unterschiedlichen Lösungseigenschaften Phospholipidgele gemäß der Erfindung erhalten werden können.

Beispiel 2

Die nachfolgende Tabelle 1 enthält eine Auflistung der Zusammensetzungen weiterer erfindungsgemäßer Gele. Diese Gele enthalten neben einer favorisierten Grundlagenrezeptur verschiedene Arzneistoffe in verschiedenen Konzentrationen. Die Mengenangaben der einzelnen Bestandteile sind in Gew.-% bezogen auf die Gesamtzusammensetzung angegeben.

Tabelle 1

Arzneistoff	PL	PG	EtOH	BISTRIS	Sorbitol
Heparin-Na 60.000 I.E	23,5	22,5	5	1,57	2,5
Diclofenac-Na 1%	23,5	22,5	5	1,57	2,5
Hydrocortison 1%	23,5	22,5	5	1,57	2,5
Xylometazolin-HCl 0,1%	23,5	22,5	5	1,57	2,5
Indomethacin 1%	23,5	22,5	5	1,57	2,5

PL = Phospholipid (Phospholipon 80); PG = Propylenglykol;  
 EtOH = Ethanol

### Beispiel 3

Beim Einarbeiten von Arznei- oder Zusatzstoffen in Phospholipidgele werden vielfach Elektrolyte in die Zubereitungen eingebracht. Außerdem werden beim Auftragen der Gele auf die Haut, insbesondere Schleimhaut, Elektrolyte wie beispielsweise Salze aus dem Schweiß in den Gelen gelöst. Diese Elektrolyte können zu einer Verflüssigung der Gele führen.

Dieses Beispiel zeigt die Wirkung eines Zusatzes von Salz auf ein Phospholipidgel mit und ohne Sorbitol. Die Basisrezeptur des Phospholipidgels hatte folgende Zusammensetzung: 23,5 Gew.-% Phospholipid PL80, 22,5 Gew.-% Propylenglycol, 5 Gew.-% Ethanol, 1,57 Gew.-% BISTRIS, Rest Wasser.

Zu dieser Basisrezeptur wurden 0; 0,2; 0,4 und 0,8 Gew.-% NaCl zugegeben und mit der oben allgemein beschriebenen Oszillationsmessung wurde für jede (nicht erfindungsgemäße) Rezeptur der Verlustwinkel  $\delta$  und der Speichermodul  $G'$  in Abhängigkeit von der Schubspannung  $\tau$  bestimmt. Das Ergebnis

dieser Messungen ist in Figur 1 A und 1 B wiedergegeben. Man erkennt, daß die kritische Schubspannung, das heißt der Schubspannungswert, bei dem die dargestellten Kurven aus ihrem praktisch waagrechten Verlauf steil ansteigen, mit zunehmenden Salzkonzentrationen sinkt. Außerdem sinkt mit zunehmender Salzkonzentration der maximale Speichermodul  $G'$ . Dies zeigt, daß die Fließgrenze der Gele mit zunehmendem Salzgehalt sinkt und sich die Gele somit mit steigender Salzkonzentration leichter verflüssigen.

Figur 2 A und 2 B zeigt das Ergebnis der gleichen Messung, wobei der Basisrezeptur jeweils 2,5 Gew.-% Sorbitol und 0,2; 0,4 und 0,8 Gew.-% NaCl zugegeben wurden. Man erkennt, daß durch den Sorbitolzusatz der Einfluß des Elektrolyten auf die Fließgrenze und den maximalen Speichermodul  $G'$  des Gels praktisch unterbunden wird.

Dieser Versuch zeigt, daß die Konsistenz von erfundungsgemäßen Phospholipidgelen trotz Zusatz von Elektrolyten wie NaCl erhalten bleibt.

Analoge Messungen wurden unter Zusatz von verschiedenen Arzneistoffen, wie Aciclovir, Heparin-Na und Diclofenac-Na, und verschiedenen Zuckeralkoholen und Zuckern, wie Glukose, Saccharose, Trehalose, Xylitol und Fruktose, durchgeführt, wobei vergleichbare Ergebnisse erhalten wurden.

#### Beispiel 4

In diesem Beispiel wurde zu einer Basisrezeptur aus 23,5 Gew.-% Phospholipid, 22,5 Gew.-% Propylenglykol, 5,0 Gew.-% Ethanol und Wasser auf 100,0 Gew.-% ohne und in Gegenwart von 2,5% Sorbitol ein Puffer zugegeben und die Auswirkung dieser Zugabe auf die Neigung der Zusammensetzung zur Verflüssigung wurde untersucht.

Als Puffer wurde BISTRIS zu der Rezeptur zugegeben. Die Pufferkonzentration betrug 1,57 Gew.-%

Das Ergebnis für die wie oben beschriebene Oszillationsmessung für die sorbitolfreien (nicht erfindungsgemäßen) Gele mit und ohne BISTRIS ist in Figur 3 dargestellt. Man erkennt, daß das Niveau des Speichermoduls G' in Gegenwart von BISTRIS abgesenkt wird, ebenso wie die kritische Schubspannung, die ein Maß für die Fließgrenze darstellt.

Das Ergebnis der Oszillationsmessung mit den erfindungsgemäßen sorbitolhaltigen Gelen mit und ohne BISTRIS ist in Figur 4 wiedergegeben. Man erkennt, daß keine Absenkung des Niveaus des Speichermoduls G' oder der kritischen Schubspannung erfolgt. Die gemessenen Kurvenverläufe sind praktisch identisch.

Dieses Beispiel zeigt, daß der Zusatz von Sorbitol zu einem Phospholipidgel die Neigung des Gels zur Verflüssigung bei Zugabe eines Puffers praktisch aufhebt. Hierdurch wird es möglich, durch Einarbeitung eines Puffers in ein Phospholipidgel die Stabilität dieses Gels und damit die Lagerfähigkeit dieses Gels wesentlich zu erhöhen.

#### Beispiel 5

In diesem Beispiel wird das subjektive Empfinden bei der topischen Applikation von erfindungsgemäßen und nichterfindungsgemäßen Phospholipidgelen untersucht. Die Zusammensetzungen der untersuchten Gele sind in Tabelle 2 wiedergegeben, wobei die Zusammensetzungen A, B, D und F erfindungsgemäße Zusammensetzungen sind und die sorbitolfreie Zusammensetzung C als nicht erfindungsgemäße Vergleichszusammensetzung dient. Als zusätzliche Vergleichszusammensetzung wurde eine herkömmliche Aciclovir-Creme (Zusammensetzung E) in den Test einbezogen.

Tabelle 2

	A	B	C	D	F
NAT 8450	20,0	20,0	20,0	5,0	-
PL 90 H	7,5	-	-	7,5	6,0
Propylenglykol	20,0	30,0	20,0	30,0	20,0
Glycerol	-	7,5	12,5	-	-
Sorbitol	5,0	10,0	-	10,0	10,0
Aciclovir	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0

PL 90 H = Phospholipon® 90 H (hydriert)

NAT 8450 = 60% Lösung von Phospholipon 80 in Propylenglycol

Die Mengenangaben in Tabelle 2 sind in Gew.-% bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, wobei diese jeweils mit Wasser auf 100 Gew.-% aufgefüllt sind.

Die Studie wurde wie folgt durchgeführt. Vor Versuchsbeginn wurden von jedem Probanden beide Unterarme und vor jedem Auftragen der Zeigefinger mit Kleenex® abgewischt. Nach jedem Auftragezyklus (alle sechs Grundlagen sind aufgetragen) wurden die Auftragestellen mit Kleenex® abgewischt. Es wurden insgesamt drei Zyklen durchgeführt. Pro Zyklus trug der Proband einen Strang von 1 cm Länge an der Innenseite des Unterarmes einmalig auf und verstrich diesen mit dem Zeigefinger. Pro Unterarm waren drei Formulierungen aufgetragen.

Der Durchmesser der verstrichenen Grundlage längs des Armes durfte maximal 5 cm betragen. Die einzelnen Applikationsorte durften sich nicht überschneiden.

Nach jedem Auftragezyklus wurden die Probanden gebeten, die Verstreichbarkeit beim Auftragen (Konsistenz, kosmetisches Empfinden, etc.), das Aussehen der Formulierung (Hypo-/Lipophilie) und das zurückbleibende Gefühl nach dem Auftragen (Klebrigkeits-, Hautspannung, etc.) zu bewerten und den

Formulierungen ihrer Beliebtheit nach einen Rang zuzuordnen. Rang 1 hatte die beste Bewertung, Rang 6 die schlechteste.

Der Test wurde mit 13 Probanden (Verstreichbarkeit und Hydro-/Lipophilie) bzw. 11 Probanden (zurückbleibendes Gefühl) durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte nach dem Rangsummentest (L.. Sachs, Statistische Methoden, Planung und Auswertung, S. 85f). Hierzu wurden die Ränge, die von jedem Probanden für jedes untersuchte Kriterium (Zielkriterium) einer Zusammensetzung zugeordnet worden waren, aufaddiert (Rangsumme) und miteinander verglichen. Eine niedrigere Rangsumme zeigt eine im Vergleich größere Beliebtheit einer Zusammensetzung und umgekehrt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Für jede Zusammensetzung A-F ist für jedes Zielkriterium (I = Verstreichbarkeit, II = Hydro-/Lipophilie, III = zurückbleibendes Gefühl) der Rang angegeben, den jeder Proband (1-13) diesem zugeordnet hat. Der Proband 1 hat beispielsweise bei der Bewertung der Verstreichbarkeit (Zielkriterium I) die Zusammensetzung C favorisiert (Rang 1) und die Zusammensetzung E am schlechtesten bewertet (Rang 6). Darüber hinaus sind in der Tabelle für jede Zusammensetzung und jedes Zielkriterium die Standardabweichung (sdv), die Rangsumme (T = Summe aller Ränge) und die Anzahl der jeweiligen Probanden (j) angegeben.

Tabelle 3

Proband	A			B			C			D			E			F		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
1	3	4	4	2	3	2	1	1	1	4	2	3	6	6	6	5	5	5
2	3	6		4	4		6	3		2	2		5	5		1	1	
3	4	6	4	3	5	1	1	4	3	2	2	5	6	3	2	5	1	6
4	3	4	4	2	2	2	5	5	5	4		3	6	6	6	1	1	1
5	4	6	6	3	4	3	2	2	4	6	5	5	5	3	2	1	1	1
6	1,5	2,5	2	1,5	2,5	3	4	5	1	6	4	6	5	6	5	3	1	4
7	1	1	5	2	2	6	6	6	4	3	5	1	5	3	3	4	4	2
8	2	2	2	5	3	6	4	6	4	3	5	5	6	4	1	1	1	3
9	3	1	5	4	2	3	5	5	2	1	3	4	6	4	6	2	6	1
10	2	2		4	3		5	4		3	5		6	6		1	1	
11	4	3	6	2	2	5	3	6	3	1	1	2	5	4	1	6	5	4
12	6	2	4	1	6	1	2	5	5	3	4	6	4	3	3	5	1	2
13	4	6	5	5	5	4	3	4	3	2	3	6	6	2	2	1	1	1
sdv	1,33	1,96	1,35	1,33	1,34	1,79	1,76	1,55	1,4	1,61	1,39	1,72	0,66	1,42	2,01	1,96	1,96	1,79
T	40,5	45,5	47	38,5	43,5	36	47	56	35	40	44	46	71	55	37	36	29	30
j	13	13	11	13	13	11	13	13	11	13	13	11	13	13	11	13	13	11

Zum besseren Überblick sind die Ergebnisse aus Tabelle 3 in der folgenden Tabelle 4 noch einmal nach den Zielkriterien sortiert angegeben (T = Rangsumme, j = Anzahl Probanden).

Tabelle 4

	I. Verstreichbarkeit						II. Hydro-/Lipophilie						III. Zurückbleibendes Gefühl					
	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F
T	40,5	38,5	47	40	71	36	45,5	43,5	56	44	55	29	47	36	35	46	37	30
j	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	11	11	11	11	11	11	11

Man erkennt, daß das subjektive Empfinden sowohl für die Verstreichbarkeit beim Auftragen als auch für das Aussehen der Formulierung für die erfundungsgemäßen Gele (A, B, D und F) sowohl gegenüber dem sorbitfreien, nichterfindungsgemäßen Gel (C) als auch gegenüber der herkömmlichen Creme (E) bevorzugt

wurde. Für das zurückbleibende Gefühl wurde zwar auch eine erfindungsgemäße Zusammensetzung (F) favorisiert, insgesamt ergab sich jedoch kein einheitliches Bild.

Patentansprüche

## 1. Phospholipidgel, umfassend

5-60 Gew.-% mindestens eines Phospholipids;  
mindestens 1 Gew.-% mindestens eines 2- oder 3-  
wertigen C<sub>2-4</sub>-Alkohols;  
0,5-35 Gew.-% mindestens eines 4-, 5- oder 6-wertigen  
Alkohols und/oder wenigstens eines Zuckers;  
gegebenenfalls einen oder mehrere Zusatzstoffe und  
Wasser auf 100 Gew.-%,

wobei die Gew.-%-Angaben jeweils auf das gesamte Gel bezogen  
sind.

2. Phospholipidgel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß der Zucker ein Mono-, Di- und/oder ein Oligosaccharid ist.

3. Phospholipidgel nach Anspruch 1 oder 2, worin das  
Phospholipid einen Phosphatidylcholingehalt von mindestens  
70 Gew.-% bezogen auf das Phospholipid aufweist.

4. Phospholipidgel nach Anspruch 3, worin das Phospholipid  
ein nichthydriertes Phospholipid mit einem  
Phosphatidylcholingehalt von mindestens 70 Gew.-% bezogen auf  
das Phospholipid ist.

5. Phospholipidgel nach Anspruch 4, worin das Phospholipid  
eine Mischung aus Phosphatidylcholin und Lysophosphatidylcholin  
umfaßt und diese Mischung mindestens 75 Gew.-%  
Phosphatidylcholin aufweist.

6. Phospholipidgel nach Anspruch 1 oder 2, worin das Phospholipid ein hydriertes Phospholipid umfaßt, das mindestens 90 Gew.-% Phosphatidylcholin aufweist.
7. Phospholipidgel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend 5-35 Gew.-%, vorzugsweise 15-25 Gew.-% mindestens eines Phospholipids.
8. Phospholipidgel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der 2- oder 3-wertige C<sub>2-4</sub>-Alkohol Propandiol, insbesondere Propylenglykol, Glycerol oder eine Mischung dieser Alkohole ist.
9. Phospholipidgel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend 1-40 Gew.-%, vorzugsweise 15-40 Gew.-% mindestens eines 2- oder 3-wertigen C<sub>2-4</sub>-Alkohols.
10. Phospholipidgel nach Anspruch 9, umfassend 15-30 Gew.-% Propylenglykol und 0-10 Gew.-%, insbesondere 2,5-7,5 Gew.-% Glycerol.
11. Phospholipidgel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der 4-, 5- oder 6-wertige Alkohol oder Zucker ausgewählt ist aus Glukose, Fruktose, Saccharose, Trehalose, Xylitol, Maltitol, Inositol, Sorbitol und Mannitol.
12. Phospholipidgel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend 2-20 Gew.-%, insbesondere 2,5-10 Gew.-% mindestens eines 4-, 5- oder 6-wertigen Alkohols oder Zuckers.
13. Phospholipidgel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend einen pharmazeutischen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Antiphlogistika, nichtsteroidale Antirheumatika, Corticoide, Peptide, Hormone, Enzyme, Nukleinsäuren, Virustatika, Vitamine, Lokalanästhetika, Antimykotika, Antibiotika, durchblutungsfördernde Mittel, α-Sympathomimetika, Antipsoriatika und Rhinologika.

14. Phospholipidgel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend einen pharmazeutischen Wirkstoff ausgewählt aus Aciclovir, Heparin, Diclophenac, Hydrocortison, Xylometazolin, Diphenhydramin, Calcitonin, Ciclosporin, Indomethacin und Insulin.

15. Phospholipidgel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend bis zu 10 Gew.-% mindestens eines Alkohols ausgewählt aus Ethanol, 1-Propanol und 2-Propanol.

16. Phospholipidgel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend mindestens einen Puffer mit hoher Pufferkapazität im Bereich von pH 5,5-8,0, bevorzugt etwa pH 6,5. (2)

17. Phospholipidgel nach Anspruch 16, worin der Puffer ausgewählt ist aus BISTRIS, Phosphatpuffer, Hydrogencarbonatpuffer, Maleatpuffer, HEPES, TRIS und MOPS.

18. Phospholipidgel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, das frei von sonstigen Verdickungsmitteln, Emulgatoren, Konsistenzgebern und/oder Gelbildnern ist.

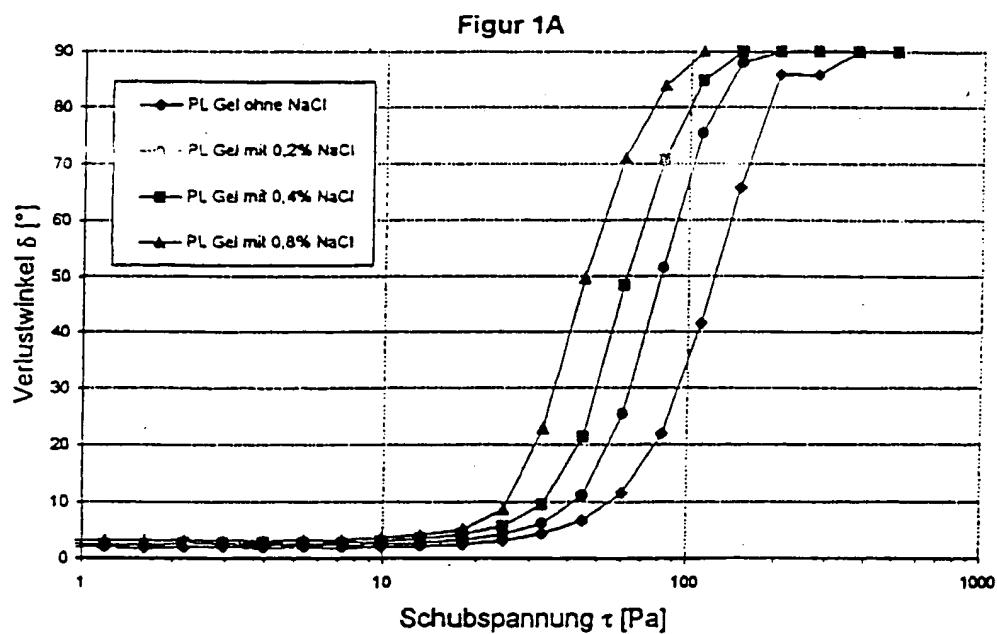
19. Kosmetische oder pharmazeutische Formulierung, umfassend ein Phospholipidgel nach einem der Ansprüche 1-18. (2)

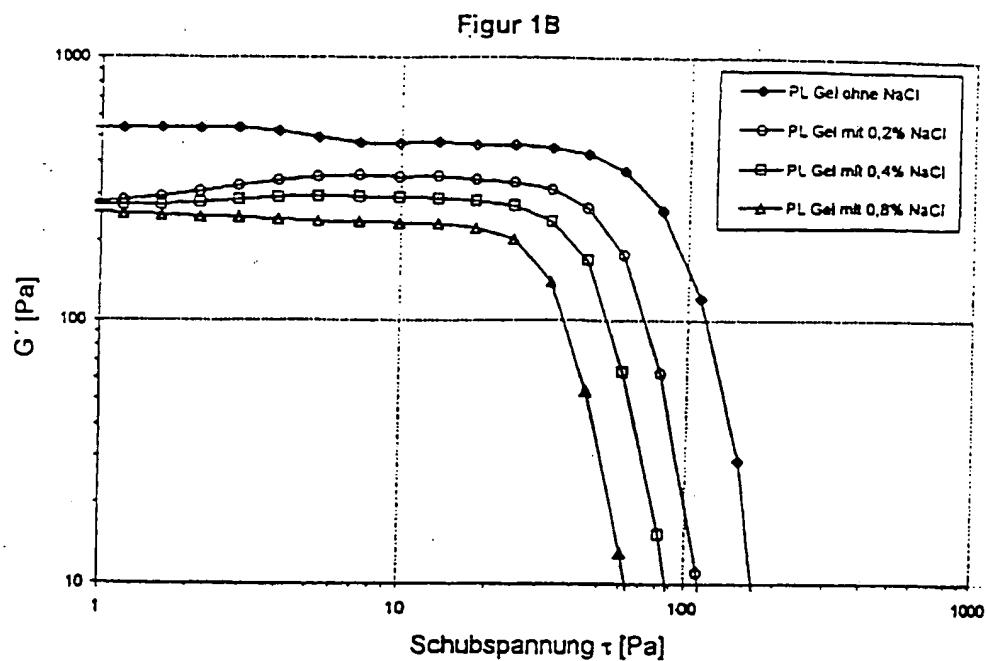
20. Kosmetische oder pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 19 zur topischen Applikation.

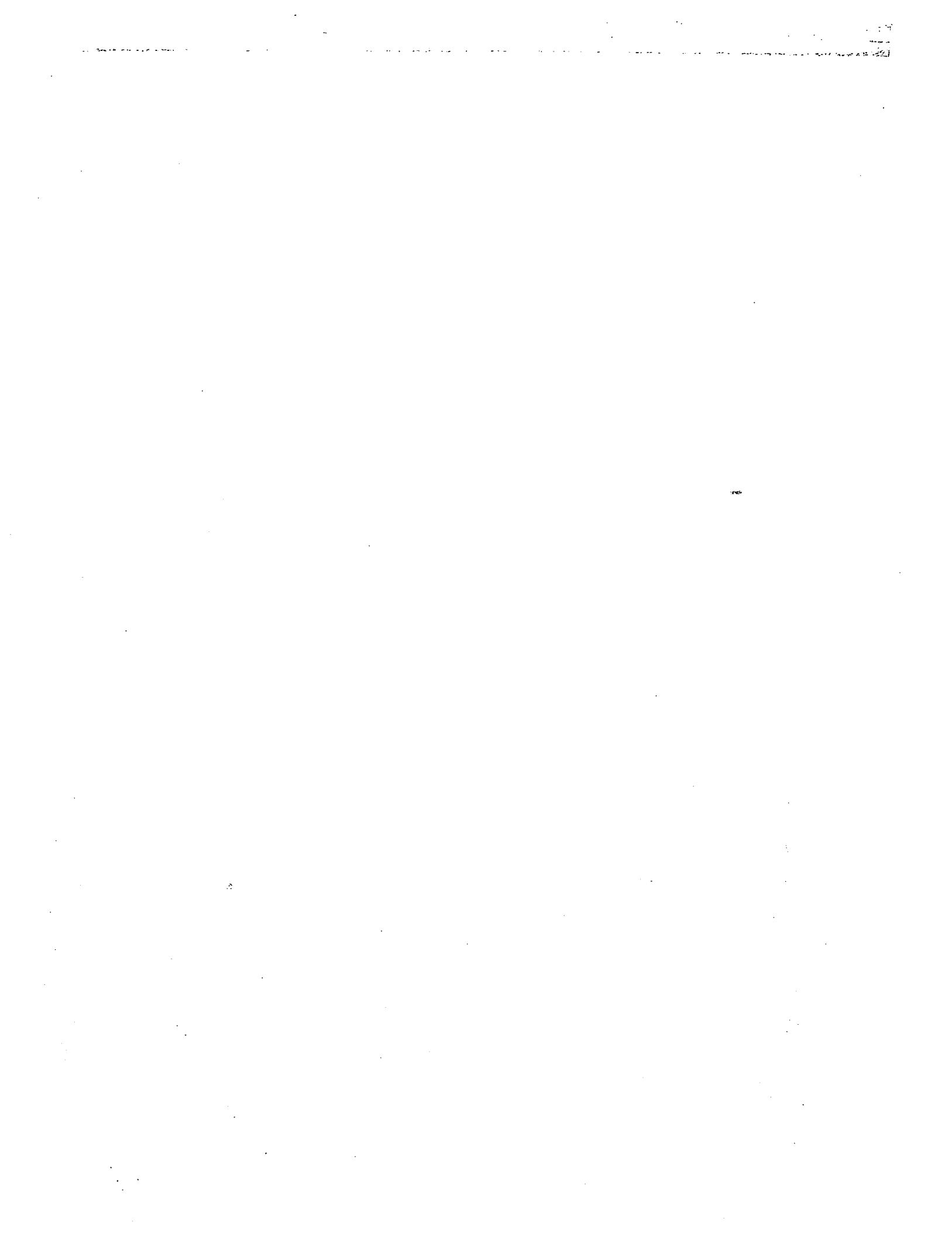
21. Kosmetische oder pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 19, wobei es sich um ein Lippengel, Nasengel, Augengel, Vaginalgel oder Analgel handelt.

22. Verwendung eines Phospholipidgels nach einem der Ansprüche 1-18 zur Herstellung einer kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierung.

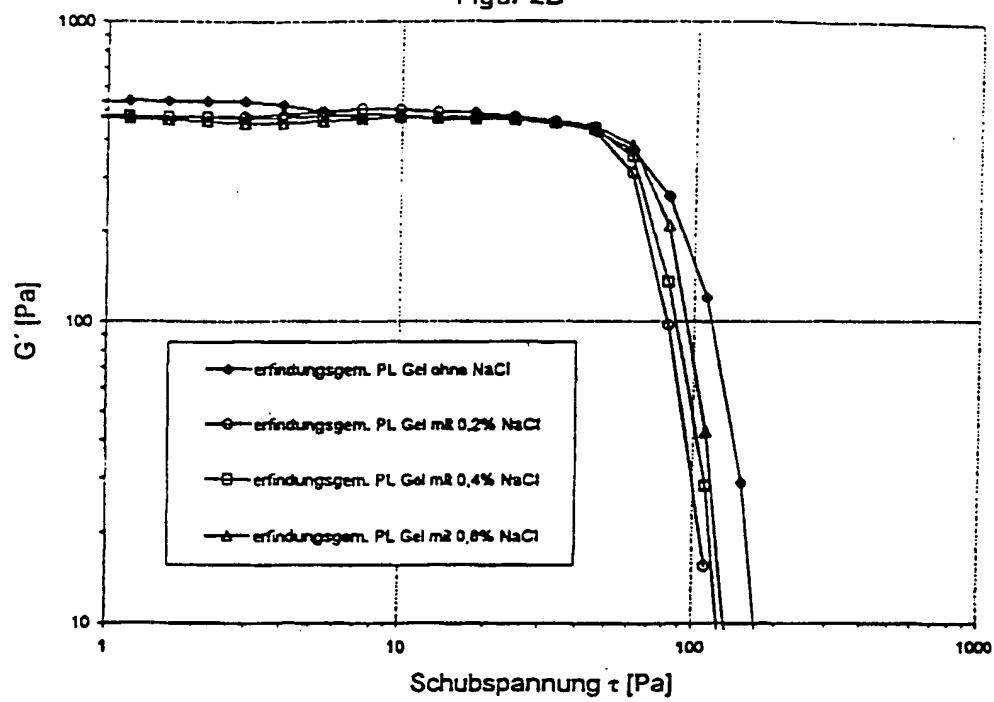
23. Verfahren zur Herstellung eines Phospholipidgels nach einem der Ansprüche 1-18 oder einer kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierung nach einem der Ansprüche 19 bis 21, worin das Gel durch Mischen der Bestandteile unter Vakuum oder unter Inertgasatmosphäre hergestellt wird.



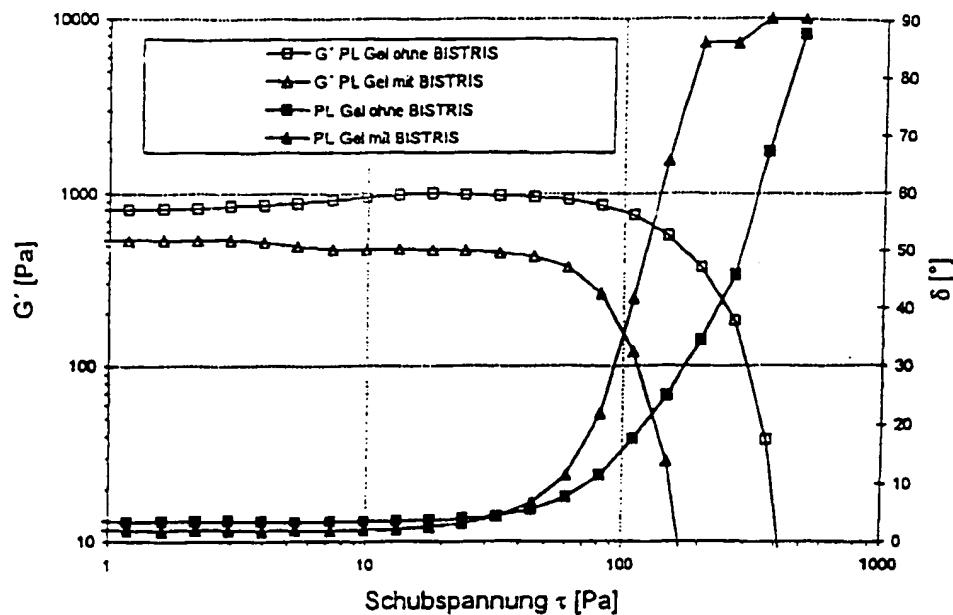




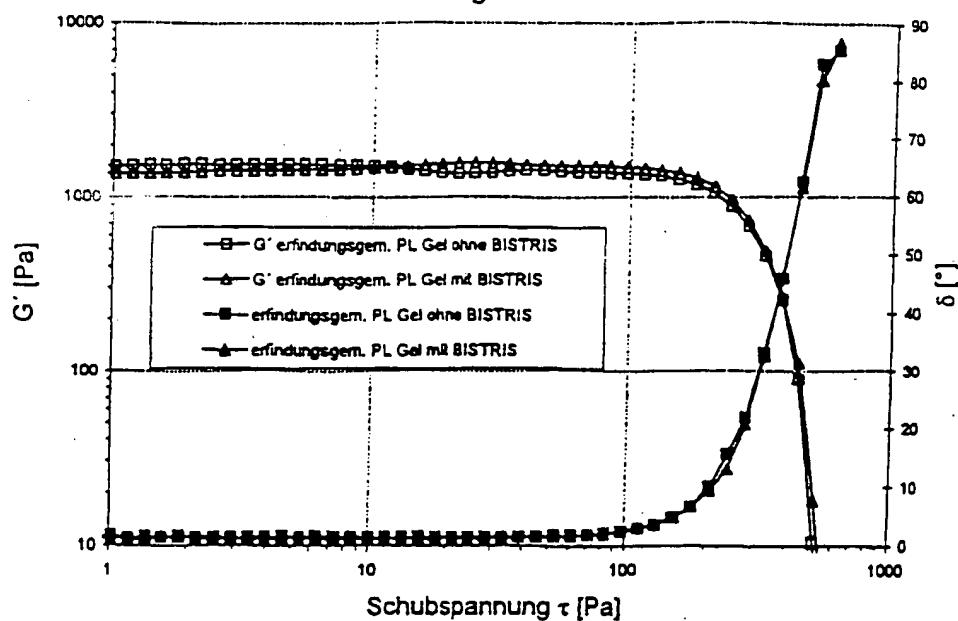
Figur 2B



Figur 3



Figur 4





6

7

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. März 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/13887 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/127.** FRIDRICH, Ruland [DE/DE]: Steingrubenstrasse 52/2,  
47/26. 7/48 // (A61K 47/26, 47:24. 47:10) 89143 Blaubeuren (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07993 (74) Anwalt: LEDERER, KELLER & RIEDERER; Prinzengartenstrasse 16, 80538 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
16. August 2000 (16.08.2000) (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, CA, CZ, HU, JP,  
NO, PL, RU, SK, US, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (30) Angaben zur Priorität:  
199 40 227.2 25. August 1999 (25.08.1999) DE Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCKLE GMBH [DE/DE]; Ludwig-Merckle-Strasse 3, 89143 Blaubeuren (DE). (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 20. September 2001

(72) Erfinder: und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): IBSCHER, Bernd [DE/DE]; Uhlandstrasse 2, 89143 Blaubeuren (DE). Zur Erklärung der Zweiibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



**WO 01/13887 A3**

(54) Title: PHOSPHOLIPIN GEL

(54) Bezeichnung: PHOSPHOLIPIDGEL

(57) Abstract: Disclosed is a phospholipin gel which is stabilised against liquefying by adding a tetrahydric, pentahydric or hexahydric alcohol or sugar. The gel can be used for producing cosmetic and pharmaceutical formulations.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Phospholipidgel offenbart, das durch Zusatz eines 4-, 5- oder 6-wertigen Alkohols oder Zuckers gegen Verflüssigen stabilisiert ist. Das Gel eignet sich zur Herstellung von kosmetischen und pharmazeutischen Formulierungen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No  
 PCT/EP 00/07993

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61K9/127 A61K47/26 A61K7/48 // (A61K47/26, 47:24, 47:10)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 158 441 A (PHARES PHARM RES NV) 16 October 1985 (1985-10-16) examples 16-18 ---	1-9, 11, 12, 18-22
X	DE 40 21 082 A (LAUTENSCHLAEGER HANS DR) 23 January 1992 (1992-01-23)  page 3, line 27 - line 34 page 4, line 56 - page 5, line 5 examples 6, 8 claims 1-4, 9-12 ---	1-9, 11-13, 18-22
A	WO 90 12565 A (NATTERMANN A & CIE) 1 November 1990 (1990-11-01) example 13 --- -/-	1-23

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 February 2001

Date of mailing of the international search report

28/02/2001

Name and mailing address of the ISA  
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

intern	national Application No
PCT/EP 00/07993	

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI            Section Ch, Week 198908            Derwent Publications Ltd., London, GB;            Class A96, AN 1989-057692            XP002160641            &amp; JP 01 009931 A (DAIICHI SEIYAKU CO),            13 January 1989 (1989-01-13)            abstract</p> <p>---</p> <p>DE 195 20 659 A (MIKA PHARMA GES FUER DIE            ENTWI) 12 December 1996 (1996-12-12)            cited in the application            examples            claim 1</p> <p>---</p>	1-23
		1-23

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Application No
PCT/EP 00/07993

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0158441 A	16-10-1985	AT 75606 T DE 3585967 A JP 7053661 B JP 61044808 A US 5004611 A US 5053217 A US 5141674 A		15-05-1992 11-06-1992 07-06-1995 04-03-1986 02-04-1991 01-10-1991 25-08-1992
DE 4021082 A	23-01-1992	NONE		
WO 9012565 A	01-11-1990	CN 1046848 A		14-11-1990
JP 1009931 A	13-01-1989	JP 2501336 B		29-05-1996
DE 19520659 A	12-12-1996	NONE		

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/07993

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 A61K9/127 A61K47/26 A61K7/48 // (A61K47/26, 47:24, 47:10)		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 158 441 A (PHARES PHARM RES NV) 16. Oktober 1985 (1985-10-16) Beispiele 16-18 ---	1-9, 11, 12, 18-22
X	DE 40 21 082 A (LAUTENSCHLAEGER HANS DR) 23. Januar 1992 (1992-01-23)  Seite 3, Zeile 27 - Zeile 34 Seite 4, Zeile 56 - Seite 5, Zeile 5 Beispiele 6, 8 Ansprüche 1-4, 9-12 ---	1-9, 11-13, 18-22
A	WO 90 12565 A (NATTERMANN A & CIE) 1. November 1990 (1990-11-01) Beispiel 13 ---	1-23  -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  16. Februar 2001		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  28/02/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Epskamp, S

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Intern. Janales Aktenzeichen PCT/EP 00/07993
-------------------------------------------------

**C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 198908 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1989-057692 XP002160641 & JP 01 009931 A (DAIICHI SEIYAKU CO), 13. Januar 1989 (1989-01-13) Zusammenfassung -----	1-23
A	DE 195 20 659 A (MIKA PHARMA GES FUER DIE ENTWI) 12. Dezember 1996 (1996-12-12) in der Anmeldung erwähnt Beispiele Anspruch 1 -----	1-23

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Klasse Aktenzeichen

PCT/EP 00/07993

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0158441 A	16-10-1985	AT 75606 T DE 3585967 A JP 7053661 B JP 61044808 A US 5004611 A US 5053217 A US 5141674 A	15-05-1992 11-06-1992 07-06-1995 04-03-1986 02-04-1991 01-10-1991 25-08-1992
DE 4021082 A	23-01-1992	KEINE	
WO 9012565 A	01-11-1990	CN 1046848 A	14-11-1990
JP 1009931 A	13-01-1989	JP 2501336 B	29-05-1996
DE 19520659 A	12-12-1996	KEINE	